

**Dear Poxel Shareholder,**

This new letter is an opportunity to review with you the highlights of the past few months and to outline our development strategy for the coming years.

Poxel's mission to discover, develop and commercialize innovative therapies for patients suffering from serious chronic and rare diseases is first focused on adrenoleukodystrophy (ALD), a rare neurometabolic disease. To this end, we have planned, and are prepared to initiate, Phase 2 proof-of-concept studies in adrenoleukodystrophy (ALD), pending additional financing. During 2022 our ALD clinical candidates were granted significant regulatory designations in the EU and importantly, Fast Track Designation in the US. Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is another rare metabolic indication that we are targeting, and for which preclinical studies demonstrated the potential of PXL770.

Our first commercialized product TWYMEEG, marketed in Japan since September 2021, has experienced strong sales growth in recent months and actual 2022 sales exceeded Sumitomo Pharma's guidance by more than 20%. Based on TWYMEEG's strong growth trajectory, we have been able to restructure our debt and extend our financial visibility by 2 years, through Q2 2025. This extended financing horizon provides greater financial flexibility to finalize other financing opportunities, including ongoing active partnership discussions related to our programs, with the objective to pursue our strategic plan in rare diseases.

For PXL065, we announced positive results from our Phase II DESTNY-1 study in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). The study met its primary efficacy endpoint, showing a statistically significant improvement in liver fat after 36 weeks of treatment with all doses of PXL065. These results validate the concept of PXL065, which could thus become a key treatment in NASH, alone and in combination. Discussions with potential partners have also been initiated to pursue clinical development in this indication via a pivotal program under the FDA's 505(b)(2) regulatory pathway. We continue to believe that NASH represents a large and underserved opportunity.

We look forward to updating you on our progress. Thank you once again for your continued support.

Sincerely,

Thomas Kuhn

Chief Executive Officer

Contents

Focus on Rare Diseases	Page 02
TWYMEEG's Strong Growth Trajectory & Forecasts	Page 03
PXL065's Potential In NASH	Page 04
Poxel in the Media	Page 05
Poxel's Pipeline and Shareholders' Notebook	Page 06

Focus on Rare Diseases

Poxel's mission is to develop and commercialize innovative therapies for patients suffering from serious chronic and rare diseases with underlying metabolic pathophysiology. To fulfil this mission, rare metabolic indications represent a strategic focus, starting with adrenoleukodystrophy, and ADPKD.

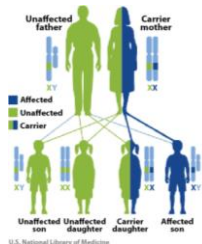
Poxel's sees significant opportunity in rare diseases as:

- Prevalence remains high;
- Study costs are much less significant than large diseases;
- Potential premium pricing can be applied;
- Full development and commercialization could be managed by the Company, allowing to capture greater economics;
- Regulatory designations derisk development plan thanks to greater interactions with FDA / EMA;
- Competition remains low.

Adrenoleukodystrophy, a Not-so-Rare Orphan Neurometabolic Disease

Genetics

- Monogenic, X-linked mutations in ABCD1 gene
- Gene encodes a transporter present in peroxisomes required for metabolism of very long chain fatty acids (VLCFA)
- **Males more severely affected**



Prevalence

Estimated US Prevalence¹
20,000 – 29,000



Estimated Global Prevalence¹
444,000 – 644,000



Diagnosis & Clinical Features

Diagnosis:

- newborn screening – increasingly common (now >60% of newborns in US)
- clinical presentation followed by measurement of VLCFA and genotyping

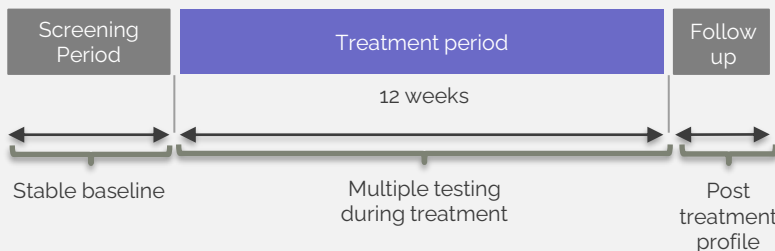
Clinical:

- spinal cord degeneration (adrenomyeloneuropathy – AMN) in ≈100% of males with adult onset
- cerebral lesions – up to ≈60% lifetime risk – both children and adults
- adrenal insufficiency

Design of the Planned Phase 2 Study

Key inclusion criteria

- Males with AMN
- Age 18-65
- No active cerebral disease
- 2 cohorts of 12 patients for PXL770

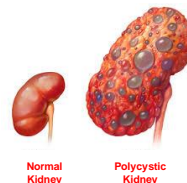


Results expected within 1 year
Current plan is to launch the studies in 2023

¹ Based on published and newborn screening incidence rates of 1/12,000–1/17,000; Bezman L, Ann Neurol 2001; 49:512-17; Kemper AR, Genet Med. 2017; 19:121-26; Schmidt JL, Am J Med Genet 2020; 182A:1906-12; <https://rare-diseases.org/rare-diseases/adrenoleukodystrophy>

PXL770 Opportunity in ADPKD

- Autosomal-dominant genetic form of chronic kidney disease (CKD)
- 140,000 patients in US; fourth leading cause of CKD
- >50% develop renal failure by age 50 → dialysis, transplant
- 1 drug approved - tolvaptan - used to attenuate progression; severe liver AE's and poor tolerability (polyuria)



Reduces Human Cyst Growth

PXL770

Reduces Kidney Weight

Normalizes Kidney Function

Robust efficacy profile with target engagement in established ADPKD model systems
Additional efficacy also demonstrated in diabetic kidney disease model
Phase 2 ready opportunity

TWYMEEG's Strong Growth Trajectory & Forecasts

TWYMEEG (Ideglimin) is the Company's **first-in-class commercialized drug**, for the treatment of Type-2-Diabetes patients. This is the results of the strong expertise of a very talented team, which led the program alone up the Phase 3, before partnering it for **type-2-diabetes in Asia¹** with a major player in the field.

1. Including: Japan, China, South Korea, Taiwan, Indonesia, Vietnam, Thailand, Malaysia, the Philippines, Singapore, Myanmar, Cambodia, and Laos

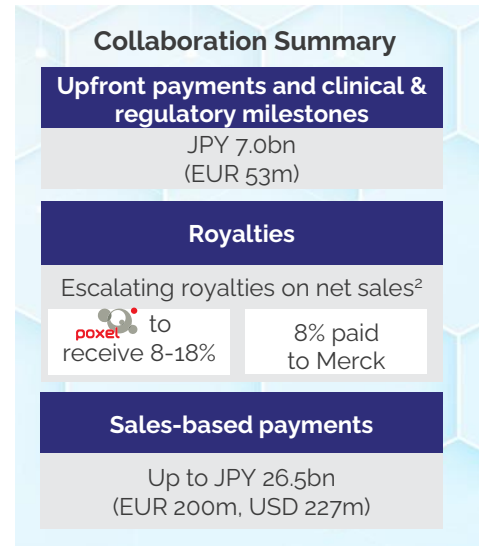
A Productive Partnership for TWYMEEG® in Japan with Diabetes Market Leader

Commercial Strategy from Sumitomo Pharma

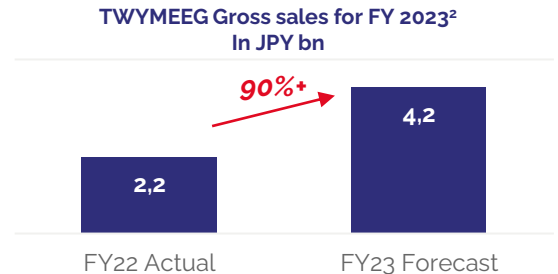
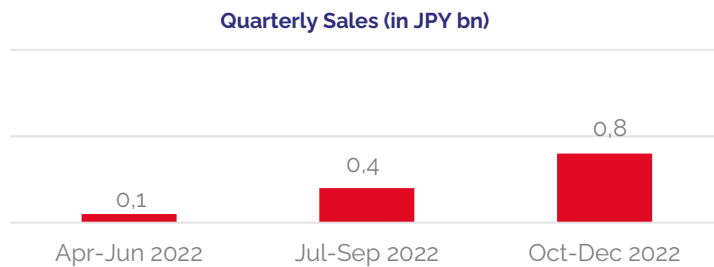
- TWYMEEG can be prescribed as add-on to any therapy and as monotherapy. Increasing combination use with DPP4 (prescribed to 80% T2D patients¹) and also with SGLT2 inhibitors
- Extensive medical affairs & clinical activities:
 - Phase 4 study ongoing targeting Type-2-Diabetes patients with chronic kidney diseases 3b/4 and 5
 - Multiple investigator sponsored trials ongoing to demonstrate additional benefits
- Patent estate extends to 2036 (including potential 5-year patent term extension), with other applications ongoing

→ Potential additional partnerships in specific territories

1. IQVIA data FY2016 and NDB data FY2016.
2. 8% royalties expected through Sumitomo Pharma FY23 (to March 2024). First 8% of royalties on net sales of Ideglimin paid to Merck Serono. Net royalties above 8% retained by Poxel.

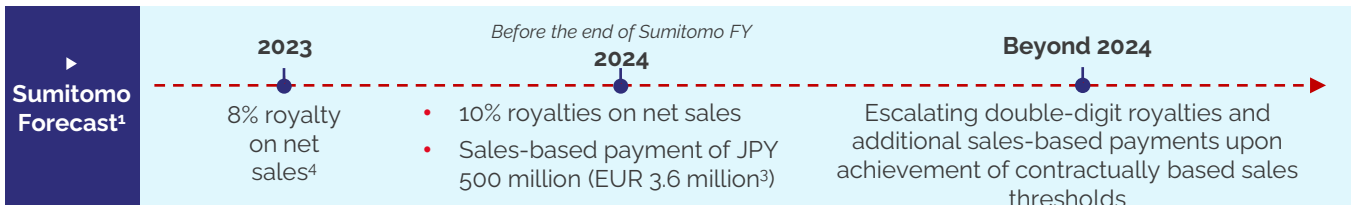


Strong Growth Trajectory in 2022¹ and 2023 forecast²



Market Status and Revenue Trends

- Sales in Japan Oct-Dec 2022: +90% over prior quarter
- Sumitomo FY2023 forecast¹: JPY 4.2 billion² (EUR 28.9 million³), a 90% increase over FY2022 gross sales



1. Sumitomo Pharma fiscal year April-March.
2. As per Sumitomo Pharma FY23 forecast of JPY 4.2 billion published on May 15, 2023.
3. Currency exchange as of March 31, 2023.
4. First 8% of royalties on net sales of Ideglimin paid to Merck Serono.

TWYMEEG's Impact on Debt Restructuring

- Agreements with lenders to postpone debt repayments:
 - To be repaid with positive net TWYMEEG royalties¹, when TWYMEEG net sales in Japan reach JPY 5 billion, entitling Poxel to receive 10% royalties on all TWYMEEG net sales and a sales-based payment of JPY 500 million (EUR 3.6 million), expected Q1 2025 at latest
- Full repayment to PGE banks expected by Q2 2028 and to IPF by Q2 2029
- After this time, subsequent net royalties and sales-based payments will revert back to Poxel

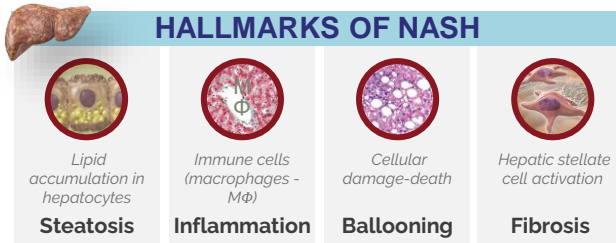
1. First 8% of royalties on net sales of Ideglimin are paid to Merck Serono. Net royalties above 8% retained by Poxel.

PXL065's Potential in NASH

About PXL065

- With **recent positive data from our DESTINY-1 Phase 2 study**, other positive data results in the field, and with still no approved therapies, Poxel remains convinced that NASH remains a high opportunity and that **PXL065** could play a significant role thanks to its benefit risk profile.
- PXL065** is a novel, proprietary deuterium-stabilized R-pioglitazone. Although pioglitazone is not approved by the FDA for the treatment of NASH, it is the most extensively studied drug for NASH and has demonstrated benefits on "of NASH resolution and on fibrosis improvement" in multiple Phase 3 & 4 trials. Pioglitazone is the only drug recommended for biopsy-proven NASH patients by the Practice Guidelines published by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) and the European Association for the Study of the Liver (EASL).

Reaffirming Commitment in NASH with PXL065

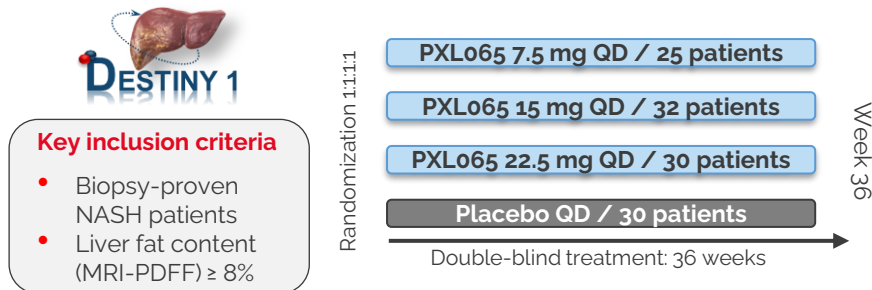


- First-in-Class - Novel Mechanism:** ability to target multiple hallmarks of NASH
- Clinical validation:** derived from pioglitazone – proven NASH benefits with Phase 2 DESTINY-1 results
- Daily oral administration:** combinable with other approaches
- Innovative development approaches:** 505(b)(2) regulatory path (PXL065)

Safety Profile

- Good safety-tolerability
- No dose dependent weight gain
- No increase in edema
- Low incidence on subjects presenting with related TEAEs (Treatment Emergent Adverse Events)
- No other AE of specific interest

PXL065 Phase 2 Trial Design



Positive Results from PXL065 Phase 2 Trial (DESTINY-1)

Primary efficacy endpoint met:

- Liver fat content reduction at 36-weeks for all doses (21%-25% vs. placebo)

Secondary endpoints:

- Strong improvement in fibrosis observed** (FDA approval endpoint) - effect size as good or better than leading competitors' results
- Metabolic benefits** – significant HbA1c and insulin sensitivity effect
- Safe and well tolerated** without PPAR γ – driven AE's
- PXL065 is a **differentiated NASH development candidate**

Regulatory Requirements for Phase 3:

- FDA accepts 1 of the following endpoints for Phase 3 registrational trials:
 - (1) Fibrosis improvement ≥ 1 stage & no worsening of NASH or
 - (2) NASH resolution & no worsening of fibrosis
- EMA requires BOTH endpoints to be met for marketing approval

NEXT STEPS

PXL065 prioritized to advance in NASH as a partnered program

- Discussions for a potential pivotal program initiated

Publication of the Results in

- JOURNAL OF HEPATOLOGY** The Journal of Liver Research
- Nature Review:**

"Safer pioglitazone alternative is effective"

Research highlights

NASH
Safer pioglitazone alternative is effective

A deuterium-stabilized derivative of pioglitazone (PXL065) was evaluated in a phase 2 trial (DESTINY-1) in patients with biopsy-proven NASH. PXL065 was well tolerated and showed significant improvements in liver fat content, fibrosis, and metabolic parameters compared to placebo. The study also demonstrated that PXL065 is a safer alternative to pioglitazone, with no significant weight gain or edema. The results of this study suggest that PXL065 is a promising treatment for NASH and warrants further investigation in larger, longer-term studies.

investir

Poxel obtient la désignation de médicament orphelin de la Commission européenne dans le traitement de l'adrénoleucodystrophie

Nouvelle étape franchie par la biotech spécialisée dans les traitements des maladies métaboliques. Après la FDA aux États-Unis, elle a obtenu la désignation de médicament orphelin de la Commission européenne dans le traitement de l'adrénoleucodystrophie, soit affecté la maladie rare. Ce qui lui facilitera les démarches dans le cadre de la poursuite des développements.



Par David Lemaire

Publié le 27/06/2023 à 10:02

Poxel affiche l'une des plus fortes hausses de cette séance de mercredi à la Bourse de Paris, en progression de 10%. La biotech spécialisée dans les traitements des maladies métaboliques a obtenu la désignation de médicament orphelin de la Commission européenne dans le traitement de l'adrénoleucodystrophie (ALD), maladie neuro-métabolique grave qui affecte les glandes surrénales, la moelle épinière et la substance blanche (myéline) du système nerveux. Elle a d'abord été connue sous le nom de maladie de Schilder et se traduit par des troubles de l'équilibre, moteurs, intellectuels et sensoriels, mais aussi par des tremblements.

La désignation de médicament orphelin, qui concerne des maladies très graves ou qui entraînent une menace pour la vie et dont la prévalence ne dépasse pas cinq cas sur dix mille personnes dans l'Union européenne, a été accordée au PXL770 et au PXL065, les deux produits développés par Poxel, actuellement à un stade intermédiaire. Le premier est utilisé dans le traitement de la leuco- ou maladie du foyers graisse non-alcoolique, le second pour les troubles rares. La Food and Drug Administration (FDA), autorité sanitaire américaine, a déjà accordé la désignation de médicament orphelin et le statut Fast Track au PXL770 et au PXL065 pour le traitement de l'ALD.

Des avantages concrets

En Europe, l'obtention de la désignation de médicament orphelin par la Commission européenne permet notamment aux entreprises de bénéficier de certains avantages et incitations, comme une assistance à l'élaboration des protocoles cliniques, l'accès à une procédure centralisée d'autorisation de mise sur le marché valable dans tous les États membres de l'Union, des frais réglementaires réduits et dix ans d'exclusivité commerciale à la réception de l'autorisation de mise sur le marché dans les pays concernés.

Poxel étend sa visibilité financière jusqu'à la mi-2025

Poxel se donne un peu d'oxygène. La société vient ainsi de reporter au 1^{er} trimestre 2025 le début du remboursement de sa dette qui sera réalisé et financé grâce au flux de redevances nettes attendues par Poxel au cours de l'année 2024 de Sumitomo Pharma grâce à la croissance des ventes du Twymee (imegleline), indiqué dans le diabète de type II. La société a également obtenu une nouvelle ligne de financement en fonds propres d'Iris pour un premier tirage de 3,5 M€. Les dirigeants de Poxel recherchent, par ailleurs, des financements supplémentaires pour lancer des études de phase II dans l'adrénoleucodystrophie (ALD).

actulabo

Option Finance

Poxel annonce une trésorerie à 13,1 millions d'euros alors que les ventes de Twymee accélèrent

(ADF) - Poxel annonce qu'au 31 décembre 2022, la trésorerie et les équivalents de trésorerie du groupe s'élevaient à 13,1 millions d'euros (14 millions de dollars) : la biotech a réalisé un chiffre d'affaires de 6,674 millions d'euros pour l'exercice clos le 31 décembre 2022. Elle confirme la progression récente des ventes de Twymee (imegleline) au Japon, en augmentation de 90% par rapport au trimestre précédent. Les prévisions de ventes de Twymee pour l'exercice 2023 ont été augmentées de 20%.

Poxel se dit actuellement en discussions avancées avec ses créanciers afin de restructurer sa dette et d'étendre son horizon de financement en alignant les remboursements de la dette sur les futurs flux de redevances nets positifs de ce produit.

Parallèlement l'étude de phase II Destiny-1 pour le PXL065 pour le traitement de la Nash (stéatohépatite non alcoolique) a atteint son critère principal d'évaluation avec une réduction du taux de masse grasse dans le foie à toutes les doses, après 36 semaines de traitement

BOURSIER.COM

Poxel : grimpe après des résultats positifs dans le traitement de la NASH

Par Jean Baptiste André
Publié le 30/08/2023 à 09h41

Un simple article peut faire une énorme différence et régénérer le moral des investisseurs.



Credit photo : Poxel

(Boursier.com) — Dans de prochains volumes, Poxel grimpe de 4,8% à 2,42 euros après l'annonce de premiers résultats de phase 2 positifs pour PXL065 dans le traitement de la NASH. "La prouesse a fait la preuve de son efficacité dans la NASH avec, à ce jour, 5 études cliniques chez des patients atteints de NASH ayant mis en évidence des améliorations histologiques manifestes qui se complètent favorablement aux autres molécules orales en développement", a déclaré Stephen Harrison, MD, Président du Summit Clinical Research.

Comme le rappelle Oddo BHF, les résultats de l'étude de phase 2 Destiny-1 sont clés pour la suite du développement du programme NASH de Poxel comprenant en plus du PXL065, le PXL770, activateur de l'AMPK qui a montré des premiers résultats positifs à l'occasion d'une étude de phase 2a. Pour rappel, le management de Poxel avait repéré le lancement de la phase 2b du PXL770 dans l'attente des résultats de cette phase 2 du PXL065. L'idée est de sélectionner une des deux molécules qui continuera à être évaluée dans la NASH, la seconde sera développée dans l'adrénomyélocystose (une forme d'adrénoleucodystrophie). Les prochaines données histologiques revêtent ainsi une double importance dans la mesure où elles permettront à la fois de donner plus de visibilité quant au profil d'efficacité de la molécule et de dessiner la suite de la stratégie de développement de la société dans la NASH et l'adrénomyélocystose (AMN). Le broker est à surperformer sur le titre avec une cible de 6,7 euros.

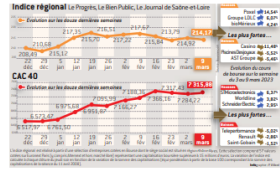
LE PROGRÈS

BOURSE

Enfin une bonne nouvelle pour Poxel

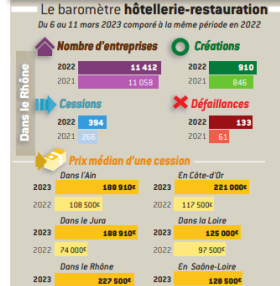
Un simple article peut faire une énorme différence et régénérer le moral des investisseurs.

Une publication parue dans la revue médicale Journal of Hepatology des résultats positifs d'une étude de phase II dans le traitement de la NASH a provoqué une hausse spectaculaire de la valorisation boursière de Poxel (99). L'auteur principal de l'article, le Dr Stephen Harrison, a souligné que cet essai clinique « prometteur et différencié, combinant une réduction du taux de masse grasse dans le foie, des améliorations histologiques prévalentes, une très bonne tolérance et une durée de traitement courte » a permis de valider la stratégie de développement de la biotech. Cette publication devrait redonner confiance aux investisseurs de la biotech française qui, malgré son statut de start-up, a su attirer l'attention des investisseurs institutionnels. Créée en 2009 par un groupe de scientifiques très expérimentés, l'usine d'innovation d'une partie des activités de Merck Serono.



L'INDICE : 214,17
Une semaine pour dire le progrès. Notre indice régional a reculé de 0,77 point à 214,17 points. Les investisseurs ont accueilli favorablement les résultats de biotech qui ont reculé l'an dernier par rapport à 2021 (3,02) par action contre 3,08 (0). Le chiffre d'affaires de l'entreprise de diagnostic de la vie a, lui, progressé de 6,83 % en un an, à 5,59 M€. Houlès continue, pour le moment, de donner un bon visage à la hausse de 25 % de son revenu en 2022. En un an, la valorisation de l'entreprise et l'absence de nouvelles émissions a conduit à plus de 25 % et à des ratios dominants, ce chiffre d'affaires, 82 %.

VEILLE DES ENTREPRISES



LYON BIOTECH

Les ventes de Poxel au Japon montent en puissance

09 novembre 2022



Société biopharmaceutique au stade clinique spécialisée dans les traitements de maladies chroniques métaboliques, la biotech lyonnaise Poxel (50 salariés ; 286 000 euros de CA de janvier à septembre 2022) a multiplié par 4 ses ventes au Japon au 3^e trimestre comparé au trimestre précédent. Au total, le chiffre d'affaires, qui s'élève à 286 000 euros sur les 9 premiers mois de l'année reflète essentiellement les redevances de Twymee (traitement pour le diabète de type 2) versées par son partenaire japonais Sumitomo Pharma. En phase 2 pour le développement de son traitement de la NASH (stéatose hépatique), Poxel recherche des financements pour démarrer les essais cliniques de phase 3 et souhaite s'associer à une BigPharma pour la commercialisation de Twymee en Europe. Pour gérer son endettement, la biotech a récemment restructuré sa dette avec IPF Partners et souscrit une ligne de financement en fonds propres auprès d'Iris Capital Investment. Au 30 septembre 2022, la trésorerie et équivalents de trésorerie s'élevaient à 17,1 millions d'euros, un montant qui devrait lui permettre de financer ses activités jusqu'à février 2023.

Thomas Kuhn fait le point sur l'actualité de Poxel



Pour ce numéro hors-série du Journal des biotech, Thomas Kuhn, directeur général de Poxel fait le point sur l'actualité récente de la société. Il revient sur l'annonce de la restructuration de la dette et la mise en place d'une nouvelle ligne de financement en fonds propres et évoque le plan d'économies déployé.

Il détaille aussi l'avance de la stratégie de la société, que ce soit sur l'augmentation des ventes d'imegleline, les développements dans la Nash et les maladies métaboliques rares. Bref, un tour d'horizon complet de l'état de Poxel aujourd'hui.

Poxel's Pipeline and Shareholders' Notebook

Robust Mid-to-late Stage Metabolic Pipeline

	Indication	MOA	Discovery/ PC	PH 1	PH 2	PH 3	Approved/ Marketed	Upcoming Milestones
Rare Metabolic Indications								
PXL770	ALD ³	AMPK Activator ¹						<ul style="list-style-type: none"> Fast Track & Orphan Drug Designations (2022) Phase 2a launch pending additional financing
PXL770	ADPKD ⁴	AMPK Activator ¹						<ul style="list-style-type: none"> Orphan Drug Designation (2022) Completed preclinical Phase 2 ready, developing clinical strategy
D-TZD (PXL065)	ALD ³	Non-Genomic TZD ²						<ul style="list-style-type: none"> Fast Track & Orphan Drug Designations (2022) Phase 2a launch pending additional financing
NASH								
PXL065	NASH	Non-Genomic TZD ²						<ul style="list-style-type: none"> Positive Phase 2; Discussions for a potential pivotal program in NASH; leveraging 505(b)(2) pathway
Type 2 Diabetes (T2D)								
TWYMEEG® Japan / Asia ⁵ Sumitomo Pharma	T2D	MRC ⁶ Modulator						<ul style="list-style-type: none"> TWYMEEG approved for T2D in Japan (June 2021) Product launched September 2021 Poxel entitled to receive 8-18% royalty on net sales
Imeglimin US / EU / Other	T2D	MRC ⁶ Modulator						<ul style="list-style-type: none"> Considering specific territories partnerships

→ Focus on Rare Metabolic Diseases & NASH

1. AMP-kinase
2. Deuterium-modified thiazolidinedione
3. X-linked Adrenoleukodystrophy
4. Autosomal dominant polycystic kidney disease

5. Includes: China, South Korea, Taiwan, Indonesia, Vietnam, Thailand, Malaysia, Philippines, Singapore, Myanmar, Cambodia, Laos
6. Mitochondrial Respiratory Chain

Key Financial & Shareholder Information

Poxel On The Stock Exchange

Market	Euronext Paris since February 2015
Ticker	POXEL
ISIN	FR0012432516
Market cap.	EUR 20.6 million ¹
Number of shares	32,993,402 ²
Share price	EUR 0.624 ¹
52-week trading range	EUR 0.59 - EUR 2.82 ¹

1. As of June 8th, 2023. 2. As of May 31st, 2023.

Key Financial Highlights



Cash and cash equivalents EUR 10.6 million (USD 11.6 million) as of March 31, 2023, with cash runway through Q2 2025.

Contacts

- Corporate headquarters in Lyon, France
- Poxel also has subsidiaries in the Boston, Massachusetts area and Tokyo, Japan

Thomas Kuhn
CEO and Co-founder

Elizabeth Woo
SVP, Investor Relations & Communication
elizabeth.woo@poxelpharma.com

Aurélié Bozza
Investor Relations & Communication
Senior Director
aurelie.bozza@poxelpharma.com

NewCap
Investor Relations and Public Relations
poxel@newcap.eu

Shareholder Structure



Analyst Coverage

Bryan Garnier	Alex Cogut
Degroof Petercam	David Seynnaeve
Jefferies	Lucy Codrington
JMP Securities	Jason Butler
Oddo BHF	Martial Descoutures